THÈSE

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

1 Ber.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1921

THESE

N°.....

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Travail du Laboratoire du Service de M. le Dr PISSAVY
à l'Hôpital Cochin)

GLANDE THYROÏDE
ET TUBERCULOSE

Influence de la Thyroïdectomie sur l'évolution de la Tuberculose expérimentale chez le lapin

PAR

SUZANNE BERNARD

Externe des Hôpitaux de Paris

Président : M. BEZANÇON, *Professeur*

PARIS
AMÉDÉE LEGRAND, ÉDITEUR
93, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 93

1921

Faculté de Médecine de Paris

DOYEN	M. ROGER
PROFESSEURS	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	André BROCA.
Chimie organique et chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générale	Marcel LABBÉ
Pathologie médicale	RÉNON
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	Léon BERNARD
Médecine légale	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	ACHARD, WIDAL, GILBERT, CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1re enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants	NOBECOURT
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET, LEJARS, HARTMANN, GOSSET
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchement	BAR, COUVELAIRE, BRINDEAU
Clinique gynécologique	J. L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	Auguste BROCA
Clinique thérapeutique	VAQUEZ
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU
Clinique thérapeutique chirurgicale	DUVAL

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI	DUVOIR	LARDENNOIS	RATHERY
ALGLAVE	FIESSINGER	LE LORIER	RETTERER
BASSET	GARNIER	LEMIERRE	RIBIERRE
BAUDOIN	GOUGEROT	LEQUEUX	RICHAUD
BLANCHETIÈRE	GRÉGOIRE	LEREBOULLET	ROUSSY
BRANCA	GUENIOT	LÉRI	ROUVIÈRE
CAMUS	GUILLAIN	LÉVY-SOLAL	SCHWARTZ (A)
CHAMPY	GUILLEMINOT	MATHIEU	TANON
CHEVASSU	HEITZ-BOYER	METZGER	TERRIEN
CHIRAY	JOYEUX	MOCQUOT	TIFFENEAU
CLERC	LABBÉ (Henri)	MULON	VILLARET
DEBRÉ	LAIGNEL-LAVASTINE	OKINCZYC	
DESMARET	LANGLOIS	PHILIBERT	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. LE PROFESSEUR BEZANÇON,

Professeur de bactériologie
à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hopital Boucicaut
Membre de l'Académie de Médecine

A MON MAITRE, M. LE DOCTEUR PISSAVY

Médecin de l'hopital Cochin

Sous la direction duquel a été fait ce travail. Hommage de ma reconnaissance et de mon dévouement.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

M. LE DOCTEUR SERGENT,
Médecin de l'Hopital de la Charité

M. LE DOCTEUR MOSNY,
Médecin de l'Hopital Saint-Antoine
(*In memoriam*)

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ MAUCLAIRE,
Chirurgien de la Pitié

M. LE DOCTEUR BOULLOCHE,
Médecin de l'Hopital Bretonneau

M. LE DOCTEUR FAISANS,
Médecin de l'Hopital Beaujon

M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ CLAUDE,
Médecin de l'Hopital Saint-Antoine

M. LE DOCTEUR QUEYRAT,
Médecin de l'Hopital Cochin

M. LE DOCTEUR PISSAVY,
Médecin de l'Hopital Cochin

CHAPITRE PREMIER

La Glande Thyroïde et la Fonction thyroïdienne des Tuberculeux

Les glandes à sécrétion interne interviennent en pathologie autrement que pour déterminer les syndromes essentiellement endocriniens, tels que le myxœdème ou la maladie d'Addison. On se rend compte actuellement que ces glandes réagissent dans un grand nombre d'états morbides, et que leurs réactions influent sur l'allure clinique, l'évolution des maladies.

Les réactions tyhroïdiennes au cours des diverses infections ont été signalées avec une particulière fréquence. C'est ainsi que le corps thyroïde des tuberculeux a été l'objet depuis quelques années d'un certain nombre de travaux. Nous avons groupé, en y ajoutant quelques recherches personnelles, ceux de ces travaux dont nous avons eu connaissance. Il nous a semblé, en effet, que de cet ensemble de faits se dégageait des indications intéressantes, concernant les modifications de la fonction thyroïdienne au cours de la tuberculose, et leur influence sur l'évolution de la maladie.

FAITS CLINIQUES

Les phtisiologues ont depuis longtemps remarqué l'apparition fréquente de manifestations Basedowiennes plus

ou moins caractérisées au cours, et surtout au début de la tuberculose pulmonaire. Dès 1889, Breton (1), avec son maître Faisans, rattachait à des goîtres exophtalmiques frustes nombre de tachycardies excessives observées chez des tuberculeux. Au congrès de la tuberculose de 1905, Lorand (2) insistait de nouveau sur la coïncidence fréquente des deux affections. Les observations et les statistiques signalant des faits de ce genre se sont multipliées depuis, tant en France qu'à l'étranger (3 à 14).

Rarement ces observations concernent des Basedowiens typiques. Bien plus souvent il s'agit de syndromes frustes d'hyperthyroïdisme. Le tuberculeux présente un gonflement léger du cou, un éclat particulier et récent du regard. Le pouls est non seulement rapide, mais encore instable dans son rythme, inégal dans son intensité. Il existe des troubles vaso-moteurs, de la thermoesthésie. Enfin les médecins appelés à vivre dans le commerce journalier des tuberculeux, comme le sont les médecins de cure d'air, signalent avec insistance l'état nerveux particulier de leurs malades, leur émotivité excessive, leur agitation extrême.

De nombreux auteurs sont frappés de ces faits au point d'expliquer par des réactions thyroïdiennes, qui dès lors seraient de règle, la tachycardie dissociée, les sueurs faciles, l'amaigrissement caractérisque des premières périodes de la tuberculose pulmonaire.

En fait, il y a, entre les signes fonctionnels de la tuberculose au début et les syndromes hyperthyroïdiens des analogies bien remarquables. Rist a insisté à maintes reprises sur les difficultés que peut présenter le diagnos-

tic entre les deux affections. Si bien qu'il n'est pas défendu de se demander s'il n'y a pas là plus qu'une simple ressemblance, et si la glande thyroïde, réagissant à l'infection tuberculeuse, n'intervient pas pour prêter à cette infection la physionomie particulière qu'elle revêt.

Ce ne sont que des impressions cliniques ; mais elles acquièrent une valeur singulière quand on s'aperçoit qu'elles se trouvent confirmées par ce que nous ont appris, au sujet des corps thyroïdes des tuberculeux, des moyens d'investigations plus précis : examens histologiques et chimiques, surtout si on remarque que ces examens ont été entrepris, en dehors de toute préoccupation, et, par conséquent, de tout parti clinique.

EXAMENS HISTOLOGIQUES

En 1898, Roger et Garnier (15), dans une étude anatomique d'ensemble sur la glande thyroïde des tuberculeux, constatent l'existence d'une sclérose parfois très diffuse, à point de départ péri-vasculaire. Mais ils signalent parallèlement « la présence d'amas de cellules glandulaires bourgeonnant dans les vésicules, refoulant la colloïde dans les espaces intervésiculaires ». « La glande, écrivent-ils encore, paraît en certains points en état de suractivité fonctionnelle. Beaucoup de vésicules renferment plus de cellules que normalement. Ailleurs, entre les vésicules, existent de nombreux amas cellulaires ». Roger et Garnier n'ont vu manquer cette prolifération épithéliale que sur quelques glandes, ayant appartenu à des tuberculeux très anciens, où la sclérose extrêmement envahissante s'était substituée aux éléments nobles.

La même hyperplasie épithéliale se trouve signalée dans les observations isolées de Gilbert et Castaigne (3) de Laignet-Lavastine et Bloch (4).

L'étude des glandes thyroïdes des tuberculeux a été reprise par Coulaud (16) qui apportait récemment à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris les résultats extrêmement précis de 120 examens histologiques. Voici ce qu'il a constaté :

1° Dans les tuberculoses à marche suraiguë, c'est-à-dire évoluant en quelques jours, l'aspect de la glande thyroïde est normale. Dans la tuberculose à marche aiguë (durant de quelques semaines à un an), les follicules thyroïdiens sont généralement hyperplasiques ; la colloïde est pâle ; la sclérose est modérée, nettement périvasculaire, limitée à la périphérie des follicules.

2° Dans la tuberculose à évolution lente, la sclérose plus marquée coïncide avec une intense prolifération épithéliale : les cellules glandulaires bourgeonnent jusqu'au sein de la matière colloïde, la segmentant et même se substituent à elle dans la cavité de certaines vésicules. Ces cellules se colorent bien, et ne présentent pas le moindre signe de dégénérescence. On observe dans ces cas, suivant l'expression de Coulaud, « une sorte de lutte entre la sclérose et l'hyperplasie ».

L'aspect de 12 glandes thyroïdes que nous avons eu l'occasion de couper correspondait à cette description. Nous avons noté de plus que les vésicules étaient généralement très inégales et plutôt petites, la colloïde peu abondante ; dans 5 cas il existait des amas lymphoïdes. Enfin une de ces glandes était constituée presque unique-

ment par du tissu conjonctif adulte tellement envahissant que les éléments glandulaires avaient presque complètement disparu. Elle appartenait, comme les glandes d'aspect analogue décrites par Roger et Garnier, à un tuberculeux très ancien puisque le début de la maladie remontait à 22 ans.

En somme, *prolifération et stratification de l'épithélium et sclérose avec prédominance de l'un à l'autre élément selon que la tuberculose a revêtu une allure aiguë ou chronique, et dans l'une ou l'autre alternative, vésicules petites et inégales, colloïde peu abondante, présence d'amas lymphoïdes*, telle semble être la formule histologique de la glande thyroïde des tuberculeux.

Un premier fait se dégage de l'ensemble de ces examens : La glande thyroïde des tuberculeux diffère notablement d'une glande saine. Seules font exception quelques glandes examinées par Coulaud et ayant appartenu à des malades atteints de tuberculose suraiguë. Tout se passe dans ces cas comme si les modifications anatomiques n'avaient pas eu le temps de se constituer. Dans tous les autres, les altérations histologiques sont manifestes.

Le caractère de ces altérations peut-il nous renseigner sur ce qu'est la fonction thyroïdienne des tuberculeux ?

Tout d'abord on sait, depuis les travaux de Claude et Blanchetière (17), qu'il ne faut tenir aucun compte de cette appréciation de l'abondance de colloïde. Ainsi que l'ont montré ces auteurs, il n'existe en effet aucun parrallèlisme entre la quantité de colloïde et la teneur en iode

d'une thyroïde teneur en iode qui, nous le verrons, peut servir à caractériser l'activité glandulaire.

L'état de l'épithélium est peut-être plus significatif. Tous ces critères d'appréciation à priori restent cependant bien incertains. Il nous a semblé plus instructif de comparer les caractères histologiques observés chez les tuberculeux, avec ceux d'une thyroïde bien connue, la thyroïde basedowienne.

Définis par Roussy et Clunet (18) en France, Wilson (19) en Amérique, les caractères de la glande thyroïde dans le goître exophtalmique sont les suivants :

1° L'épithélium prolifère tend à devenir cylindrique, se stratifie, il forme des bourgeons intra-acineux qui se substituent plus ou moins complètement à la colloïde dans les vésicules.

2° Les vésicules sont petites et inégales.

3° La substance colloïde est peu abondante, elle prend mal les colorants.

4° Le stroma conjonctif est grêle.

5° Entre les vésicules on trouve des amas de cellules lymphoïdes et des cellules eosinophiles.

La présence de cellules eosinophiles, dont la signification dans le goître exophtalmique n'est d'ailleurs pas connue, n'a pas été signalée dans le corps thyroïde des tuberculeux. Le peu d'affinité de la colloïde pour les colorants ne l'a été que rarement (Coulaud). D'autre part, la sclérose est, comme il fallait s'y attendre, spéciale aux glandes tuberculeuses, et manque dans le goître exophtalmique. Mais tous les autres caractères : présence d'amas lymphoïde, inégalité et petitesse des vésicules, colloïde

peu abondante, et surtout, dominant et commandant sans doute les autres anomalies histologiques, stratification de l'épithélium et bourgeonnement intra-acineux de cet épithélium, sont communs aux thyroïdes tuberculeuses et basedowiennes.

L'aspect histologique observé chez les tuberculeux doit donc traduire un état d'activité assez voisin de celui du goître exophtalmique : activité déréglée, excessive, en même temps quepeut-être vicié dans sa qualité.

Notons que l'analogie est surtout frappante entre les glandes basedowiennes et celles des tuberculeux dont la maladie a présenté une évolution aiguë.

Il est bien vraisemblable que les caractères se retrouveraient au début de l'évolution de la tuberculose chronique, avant l'envahissement de la glande par la sclérose. D'ailleurs les anatomistes n'ont-ils pas vu persister, en dépit même de la sclérose, les signes caractéristique de cette hyperactivité ?

EXAMENS CHIMIQUES

Giraud (20, dans sa thèse (1908), puis Henri Labbé, Vitry et Giraud (21), firent une série de recherches sur la teneur en iode de la glande thyroïde des tuberculeux.

Les dosages d'iode dans la thyroïde au cours des diverses affections et de différentes espèces animales sont, en effet, de pratique courante depuis les travaux de Baumann (22). L'iodothyrine, puis un autre produit iodé, la thyro-globuline d'Oswald (23) ayant été successivement considérées comme la substance active de la glande, la plupart des expérimentateurs admettaient, au moment

où Labbé, Vitry et Giraud publièrent leurs travaux, que la teneur en iode d'une thyroïde peut servir à caractériser son activité fonctionnelle. L'efficacité de l'iode dans le traitement du goître et du myxœdème, le rapport entre la valeur thérapeutique d'un extrait thyroïdien et sa richesse en iode, les observations de Gauthier (24) et de J. Lépine concernant des goîtres exophtalmiques consécutifs à l'aborption de produit iodés, justifiaient cette conception. Et en effet, elle a été confirmée par les travaux récents de Kendall (25).

On sait que ce chimiste américain put isoler, en 1917, dans la glande thyroïde, plusieurs produits iodés, les uns soluble, les autres insolubles dans les acides et parmi ces derniers une substance contenant 60 % d'iode et douée de propriétés physiologiques d'une activité remarquable. C'est la *thyroxine*, que Kendall put caractériser chimiquement et obtenir synthétiquement sous forme cristallisée, comme il avait été fait pour l'adrénaline. Or tous ces principes iodés et surtout la thyroxine qui, à elle seule, renferme la moitié de l'iode totale de la glande, en sont pour Kendall les véritables principes actifs. Et la teneur en iode caractérise très précisément, d'après ce chimiste, l'activité physiologique d'une thyroïde.

Ainsi, en dépit des notions nouvelles acquises, les dosages d'iode dans la thyroïde conservent toute leur valeur au point de vue de l'appréciation de l'activité glandulaire.

Or, Labbé, Vitry et Giraud ont trouvé la teneur en iode de la thyroïde des tuberculeux très différente dans tous les cas du chiffre normal, qui, d'après les auteurs, varie

entre 2 mmg. 5 et 5 mmg., et ne s'écarte que rarement de ces chiffres. Dans certaines glandes thyroïdes tuberculeuses, ils ont trouvé 15 mmg., 19 mmg. et même 26 mmg. d'iode, en dehors, bien entendu, de toute ingestion d'iode médicamenteuse. D'autres glandes, au contraire, en contenaient moins que 1 mmg. Les auteurs remarquent que les cas d'augmentation concernent des tuberculoses à marche aiguë, les cas de diminution, des tuberculoses chroniques.

Ainsi, les examens chimiques comme les examens histologiques de la glande thyroïde des tuberculeux montrent cette glande différente d'une thyroïde saine. *Les caractères observés témoignent, dans les tuberculoses aiguës, d'un état d'hyperfonctionnement, qui, dans les formes prolongées, serait remplacés à un moment donné de l'évolution par une activité inférieure à la normale.*

CHAPITRE II

Réaction thyroïdienne et Évolution de la Tuberculose
Influence de la Thyroïdectomie sur l'Evolution de la Tuberculose expérimentale chez le lapin

Ainsi le corps thyroïde des tuberculeux est altéré.

Ses modifications chimiques paraissent traduire un état d'hyperactivité.

Ses modifications histologiques rappellent celles de la thyroïde basedowienne.

En présence de ces faits, ne devient-il pas vraisemblable que les symptômes dits « pseudo-thyroïdiens » observés au début de la tuberculose pulmonaire sont réellement sous la dépendance d'un trouble de la fonction thyroïdienne ?

Sans doute, transposer comme nous l'avons fait des faits histologiques et chimiques dans le domaine physiologique, c'est interpréter, et il s'agit parfois de déductions incertaines. Les conclusions auxquelles nous sommes arrivé n'ont rien d'absolu. La participation thyroïdienne à l'infection tuberculeuse nous semble néanmoins probable.

Quelle est sa valeur ? S'agit-il d'une réaction favorable, et que l'on doit favoriser ? Constitue-t-elle au contraire un élément de gravité dans le pronostic de la tu-

berculose ? La question mérite d'autant plus d'être résolue, que la solution peut comporter des sanctions pratiques, puisqu'il est relativement facile, par la radiothérapie ou l'opothérapie, de modifier l'équilibre thyroïdien d'un malade.

Certains faits semblent par eux-mêmes assez significatifs, telle l'observation si suggestive apportée par F. Ramond et H. Bloch (6) à la société médicale des hôpitaux de Paris et que nous résumons ici.

Un jeune homme présente des manifestations tuberculeuses d'allure tout à fait torpide. Deux ans après, à la suite d'un traumatisme, il fait un goître exophtalmique, que quelques manifestations frustes avaient d'ailleurs antérieurement laissé prévoir ; au bout de cinq ans, le goître exophtalmique guérit. En même temps la tuberculose, jusqu'alors discrète, évolue avec une très grande rapidité.

Même coïncidence véritablement impressionnante entre l'épuisement thyroïdien et l'aggravation de la tuberculose dans une observation de Breton. D'autres auteurs, Lorand (2), Audibert, Vianay (7), Morin (10), Hufnagel (11), ont observé que la tuberculose s'accompagnant de manifestations thyroïdiennes guérit assez facilement. Mais cette opinion n'est pas admise par l'unanimité des phtisiologues : Ch. Sabourin (9), Kohler, Brandenstein (12) sont d'un avis opposé. D'autre part, ce qu'on sait du surmenage cardiaque des basedowiens, ce qu'on sait aussi de l'amaigrissement, de la dénutrition qui les menace par suite de l'augmentation si remarquable du métabolisme que l'on observe, tant dans les hyperthyroïdies expérimentales qu'au cours du goître exophtalmique, pouvait faire considérer la réaction thyroïdienne de la tuberculose comme un facteur de gravité.

Nous avons voulu essayer de nous rendre compte de ce qu'il en est, dans la mesure naturellement où on peut tirer des conclusions cliniques de faits expérimentaux. Dans ce but, nous avons observé comment se comportaient, vis-à-vis de l'infection tuberculeuse, des lapins thyroïctomisés comparativement aux témoins.

On sait que les lapins adultes supportent bien la thyroïdectomie, pourvu qu'on laisse en place les parathyroïdes externes généralement nettement séparées dè la glande thyroïde et reconnaissables à leur coloration différente. On ne voit survenir que rarement et tardivement chez ces animaux, la cachexie strumiprive. D'autre part, l'opération est assez rapide, la perte de sang à peu près nulle quand on la pratique selon la technique préconisée par Gley. Le traumatisme opératoire n'est donc pas considérable.

Néanmoins, afin de nous rendre compte des suites de la thyroïdectomie, nous avons avant tout, autre expérience pratiqué cette opération sur des lapins, que nous avons gardés ensuite en observation.

1) *Lapin* 11 = mâle, poids 1 k. 900. Température 38,5, subit le 24 novembre la thyroïdectomie.

25 décembre : poids 2 k. 100 ; température 37,8. Le poil est raide, clairsemé. Rien autre d'anormal n'est noté.

30 janvier : poids 2 k. 190 ; même état que précédemment.

21 mars : 4 moi après la thyroïdectomie, poids 2 k. 020; température 37,5.

2) *Lapin* 12 = femelle, poids 2 k. 150 ; température 38,7, thyroïdectomisé le 23 novembre.

25 décembre : poids 2 k. 950 ; température 37,9, aspect normal.

30 janvier : poids 1 k. 900, dermatose suppurée de l'oreille droite, poil clairsemé.

15 avril : poids 1 k. 810 ; température 37,9 ; la suppuration auriculaire persiste.

Vers cette époque, les 2 lapins furent sacrifiés pour d'autres expériences, l'ablation de la glande thyroïde fut vérifiée complètement.

La thyroïdectomie avait assez peu altéré l'état de ces animaux. Les accidents observés ont été des plus bénins : chez l'un des lapins, quelques troubles trophiques au niveau des poils, chez l'autre une suppuration auriculaire et une perte de poids de 240 grammes en 4 mois.

Ceci établi, des lots de 4 lapins de poids et d'âge aussi égaux que possible, et quand nous l'avons pu, appartenant à la même portée, ont été choisis. A deux de ces lapins nous faisions subir la thyroïdectomie en laissant en place les parathyroïdes. Quelques jours après les 4 lapins recevaient dans la veine auriculaire, une quantité égale d'émulsion de bacilles tuberculeux de souche bovine dans une solution de carbonate de soude à 1/10.000. La même émulsion servait pour le lot entier.

1re Expérience. — Voici comment se sont comportés ces animaux :

	N° du lapin	Poids	Date de la thyroïdectomie	Date de la Mort
Injection intra-veineuse de 2 mmg. de culture de bacilles bovins, le 3 février.	48 f.	2 k. 310	23 janvier	3 mars
	48 f	2 k. 400	23 janvier	1 mars
	50 f.	2 k 430	témoin	26 mars
	51 f.	2 k. 210	témoin	26 mars

A l'autopsie, on trouve chez les 4 lapins des lésions de granulie pulmonaire ; les granulations emplissent le parenchyme pulmonaire. Le lapin 51 présente en outre quelques granulations sur son foie. Les lésions des animaux thyroïdectomisés et des témoins nous semblent absolument comparables.

Nous n'avons, malheureusement, conservé chez aucun de nos animaux, les viscères ne présentant pas de lésions tuberculeuses. Il serait intéressant de voir si la tuberculose lèse plus profondément ces viscères et en particulier le foie et le rein après suppression de la fonction thyroïdienne.

2e Expérience. — Les lapins choisis appartiennent à la même portée :

	N° des lapins	Poids	Date de la thyroïdectomie	Date de la mort
Injection intra-veineuse culture bacilles bovins (1 mg 5), le 26 février.	53 m.	1 k. 680	10 février	26 mars
	55 f.	1 k 400	9 février	21 mars
	56 f	1 k 250	témoin	8 avril
	57 f.	1 k. 660	témoin	15 avril

Le 11 février, nous avions pratiqué au lapin 56 une incision du cou jusqu'au plan trachéal suivie de suture comme on le fait pour une thyroïdectomie, afin de nous assurer que les différences de survie entre les opérés et les témoins n'étaient pas dues au choc opératoire.

A l'autopsie, on constate les mêmes lésions pulmonaires que lors des expériences précédentes. Chez les deux témoins, qui ont survécu, le semis de granulations est plus dense.

3e Expérience.

	N° des lapins		Poids	Date de la thyroïdectomie	Date de la mort
Injection intra-veineuse culture bacilles bovins (1 mgr.), le 10 mars.	57 f.		1 k. 600	20 février	7 avril
	61 f.	de même portée	1 k. 600	23 février	27 avril
	61 f.		1 k. 550	témoin	22 avril
	63 m.		1 k. 760	témoin	30 avril

A l'oposé de ce que nous avons observé dans les autres cas, un de ces lapins thyroïdectomisés a survécu 5 jours de plus que le témoin.

A l'autopsie, nous avons vérifié que l'ablation de la glande était complète.

Les 4 animaux portaient tous, outre des granulations pulmonaires, des granulations sur le foie et en ce qui concerne le lapin 61, sur le rein droit et la rate.

4e Expérience.

	N° des lapins	Poids	Date de la thyroïdectomie	Date de la mort
Injection intra-veineuse culture bacilles bovins (1 mg.), le 17 mars.	64 m.	2 k. 100	10 mars	16 avril
	65 m.	2 k. 250	10 mars	17 avril
	66 f.	2 k. 500	témoin	6 mai
	67 m.	2 k. 220	témoin	16 mai

Le lapin 65 fut trouvé mort dans sa cage, porteur d'une morsure profonde au flanc. La morsure a pu être faite après la mort, ou la précéder et la précipiter. En tout état de cause, les lésions anatomiques du poumon étaient aussi étendues que celle que nous avons observées chez les autres animaux.

5e Expérience. — Avant cette série d'expériences, nous en avions fait une première en procédant un peu différemment. Les bacilles injectées étaient de souche

humaine. L'injection était pratiquée dans la cavité péritonéale. Par la suite, nous avons renoncé à cette technique, à cause de la longue survie des lapins, moins sensibles au bacille humain qu'au bacille bovin, et naturellement, moins vite tuberculisés par une injection intrapéritonéale que par une injection intraveineuse.

La façon dont se sont comportés ces animaux est cependant assez caractéristique :

Les lapins 20 et 21 thyroïdectomisés depuis 21 jours, et les *lapins témoins 22 et 23* pesant respectivement 2 k. 900, 2 k. 750, et 2 k. 650, 2 k. 750 recevaient le 2 décembre une injection intra-péritonéale de 2 mmg. de culture de souche humaine.

Le lapin 21 succombait le 15 mars, le lapin 20, le 29 mars. Ces animaux avaient présenté de la dyspnée et un état cachectique très prolongé. A l'autopsie, on trouva des tubercules caséifiés sur les poumons, le foie, le péritoine.

Les lapins 22 et 23 ne succombèrent pas, le lapin 22 fut sacrifié le 15 mai, il pesait à cette date 2 k. 050 ; on trouva quelques granulations discrètes sur le foie et le mésentère.

Le lapin 23 est vivant et pèse 2 k. 820.

En somme, 8 fois certainement, et probablement 9 fois sur 10, les lapins thyroïdectomisés ont succombé avant les témoins ; et les différences observées sont assez accusées, puisque certains témoins ont survécu 20 et 30 jours après les opérés, alors que la durée globale de l'évolution de la tuberculose n'a dépassé chez aucun des animaux 70 jours, sauf bien entendu dans la dernière expérience rapportée.

Les lapins thyroïdectomisés sont donc moins résistants que les lapins neufs vis-à-vis de l'infection tuberculeuse.

Ces faits sont-ils expliqués par ce qu'on sait actuellement du rôle de la glande thyroïdienne ?

Quelques auteurs ont pensé que *cette glande intervient dans la constitution des états d'immunité active.* C'est ainsi que Mlle Fassin (26), injectant sous la peau de chiens et de lapins des produits thyroïdiens, vit la teneur en alexine du sérum de ces animaux augmenter, tandis que la thyroïdectomie était suivie de modifications inverses. Un peu plus tard, Carlson (27), faisait en Amérique les mêmes constatations. D'autre part, Marbé (28) a observé une augmentation du pouvoir opsonique du sérum chez les animaux surthyroïdés, une diminution de ce pouvoir chez les animaux éthyroïdés.

Malheureusement ces résultats n'ont pas été confirmés par des observateurs tels que Launoy et M. Lévy Bruhl (29). Ces auteurs n'ont observé, après thyroïdectomie, aucune modification de la résistance des 5 poules à l'infection par le spirochaeta gallinarum, aucune diminution des propriétés immunisantes de leur sérum. D'après Fjeldstad (30), il n'existe pas non plus de différence appréciable entre les animaux thyroïdectomisés et les témoins vaccinés contre l'infection Eberthienne, dans le degré d'immunité et la rapidité de son développement. Froin (31) trouve le sérum des animaux éthyroïdes immunisés contre la toxine tétanique doué de propriétés antitoxiques égales et même parfois supérieure à celui des témoins. En-

fin, dans une note récente, Garibaldi conclut que la thyroïdectomie, loin d'être un facteur de moindre résistance, semble favoriser la formation d'anticorps d'immunisation.

En présence de faits aussi contradictoires, on hésite à faire intervenir une fonction dont les manifestations apparaissent aussi capricieuses et infidèles.

Une autre hypothèse rendrait compte de la diminution de la résistance des animaux thyroïdectomisés à la tuberculose celle d'une *action antitoxique de la thyroïde s'exerçant vis-à-vis des poisons bacillaires*. Cette fonction antitoxique est invoquée par beaucoup d'auteurs. Dans son Traité de physiologie, Gley (33) ne la met pas en doute. Malheureusement l'étude qu'il en fait porte sur l'ensemble de l'appareil thyroïdien, parathyroïdes y compris, et les faits qu'il invoque à l'appui de son opinion concernent tous l'action neutralisante de la glande vis-à-vis de la guanidine et de la méthylguanidine, action dont on sait bien que les parathyroïdes sont seules responsables. Il est douteux que dans la pensée de Gley la glande thyroïde elle-même possède une action antitoxique.

Quoiqu'il en soit, des faits bien établis ont montré la réalité de l'influence de la thyroïde sur la résistance des animaux à certains poisons :

Reid Hunt (34) a osbervé que les rats blancs nourris de produits thyroïdiens supportent des doses d'acétonitrile 10 et 12 fois supérieures à celles qui tuent les témoins. La netteté des résultats obtenus est telle que Hunt.

propose de les prendre pour base dans l'appréciation de l'activité d'un extrait thyroïdien.

D'autre part, les lapins thyroïdectomisés supportent moins bien que les témoins les injections de chlorure mercurique (Perrin et Jeandelize) (35) et les injections d'arsénobenzol (Launoy) (29).

Malheureusement, tous ces faits concernent des espèces animales et des poisons déterminés, et semblent résulter de combinaisons chimiques bien définies. L'action antitoxique de la thyroïde ne s'exerce pas sur tous les poisons. S'exerce-t-elle vis-à-vis des toxines bacillaires ? Nous ne pouvons en fournir la preuve.

En somme, il se peut, mais il n'est pas démontré que la glande thyroïde intervienne activement dans la lutte contre la tuberculose, soit par des processus biologiques, soit plutôt par des processus chimiques.

Peut-être les faits que nous avons observés s'expliquent-ils plus simplement :

On connaît l'influence considérable de la thyroïde sur le métabolisme. Les innombrables recherches faites à ce sujet chez les Basedowiens et les animaux éthyroïdés : mesure des échanges azotés et hydrocarbonés, de l'activité respiratoire, du « métabolisme basal » (36), des auteurs américains, sont absolument démonstratives. Par cette action sur le métabolisme, la sécrétion thyroïdienne influe sur l'intensité des échanges tissulaires, la nutriton des cellules.

On se demande quelles ne doivent pas être les conséquences de la suppression d'un tel facteur de vie ou

d'activité cellulaire, et on peut parfaitement concevoir que par les modifications qu'elle provoque au sein des tissus, la thyroïdectomie les rende plus vulnérables et laisse par là l'organisme moins bien armé, en face d'une infection comme la tuberculose.

Ces différentes hypothèses peuvent expliquer les faits que nous avons observés. Aucun argument décisif n'autorise actuellement, à notre avis, à être plus affirmatif dans cette question d'interprétation. Les lapins thyroïdectomisés résistent moins bien que les témoins à l'infection tuberculeuse, tel est le fait. Des expériences plus nombreuses et plus précises, comportant l'étude des réactions humorales des animaux, des examens histologiques portant sur l'ensemble de leurs viscères, permettront sans doute d'en dégager plus nettement la signification.

Un fait nous semble mériter être rapproché de l'influence fâcheuse de la thyroïdectomie sur l'évolution de l'infection bacillaire, c'est l'importance de l'iode comme agent thérapeutique dans les diverses formes de tuberculose : tuberculoses ganglionnaires, osseuses, pulmonaires et dans les états scrofuleux. La fortune de ce médicament ancien semble s'être affermie encore au cours de ces dernières années : Ch. Abadie (37) lui attribue une action en quelque sorte spécifique dans les tuberculoses oculaires. Bourdeaud (45) obtient, par l'ingestion de teinture d'iode à haute dose, des succès inespérés dans le traitement des tuberculoses pulmonaires. Récemment encore, Dufour (38) insistait à la Société Médicale des Hôpitaux sur cette heureuse influence des produits iodés. Dans son service de tuberculeux de l'hôpital Cochin, mon maître le Dr Pissawy remarque, lui aussi, que sur l'ensemble des malades traités pendant une année, il a obtenu, avec la teinture d'iode un taux d'amélioration nettement supérieur à celui observé avec d'autres agents chimiques (68 % au lieu de 35 %).

Bien que l'influence d'un agent thérapeutique sur la marche d'une affecton aussi capricieuse que l'est la tuberculose, soit difficile à déterminer, il y a quelques raisons de croire que tous ces faits ne concernent pas des coïncidences et que l'iode est un médicament utile.

Or, les connexions qui existent entre les propriétés physiologiques de l'iode et celles des produits thyroï-

diens, entre la destinée de l'iode dans l'organisme et la glande thyroïde, sont tellement étroites, qu'on prêterait difficilement que l'action de l'iode est indépendante des modifications thyroïdiennes consécutives à son ingestion.

L'analogie dans les propriétés physiologiques est bien connue. Avant l'emploi de l'opothérapie, on était arrivé tout empiriquement à considérer les produits iodés organiques (extraits de plantes marines, éponges calcinées), et la teinture d'iode comme le traitement de choix du goître et du myxœdème. De plus, Gauthier, Lépine, Ledoux ont observé, nous l'avons vu, des syndromes basedowiens provoqués par l'ingestion d'iode.

Des faits récents observés par les zoologistes confirment cette analogie : des expériences répétées dans de nombreux laboratoires, particulièrement en Amérique, ont établi (39-43) que l'ingestion de produits thyroïdiens favorise et précipite les métamorphoses des batraciens et des insectes. Or, d'après les travaux de Swingle (40) et de Giacomini (39), les produits iodés agissent sur ces métamorphoses comme les produits thyroïdiens.

Mais, mieux que cette analogie dans les propriétés biologiques, la place tenue par la glande thyroïde dans le cycle de l'iode dans l'économie, démontre que l'action du métalloïde sur l'organisme doit être inséparable d'une intervention de la glande.

La thyroïde paraît être, en effet, l'organe régulateur du métabolisme de l'iode ; on connaît l'affinité de l'iode pour cette glande qui en renferme bien plus que tous les autres tissus de l'économie. Ingéré en quantité anorma-

le, l'iode s'y accumule. Les réserves ainsi formées sont ensuite épuisées lentement.

Et le rôle de cet iode thyroïdien est considérable au point de vue de l'activité glandulaire, puisque, de l'avis de la plupart des auteurs, les produits iodés constituent, nous l'avons vu, les véritables principes actifs de la sécrétion thyroïdienne.

Bezançon et de Jong (44) ont pu constater, d'autre part, que l'ingestion répétée de produits iodés modifie chez les cobayes sains ou tuberculeux, l'aspect histologique de la glande thyroïde.

En présence d'un tel ensemble de faits, ne semble-t-il pas que l'efficacité de l'iode dans le traitement de la tuberculose doit être liée à quelque influence favorable des réactions thyroïdiennes sur l'évolution de l'infection bacillaire ?

Conclusions

I. — Les cliniciens observent que certains symptômes de la tuberculose au début *simulent* la maladie de Basedow. Nous croyons que ces symptômes sont *réellement* sous la dépendance d'une altération thyroïdienne.

En effet : le corps thyroïde des tuberculeux diffère d'une glande saine :

a) Ses caractères histologiques rappellent ceux de la thyroïde basedowienne.

b) Sa teneur en iode témoigne d'un état d'hyperactivité dans les formes aiguës, d'une activité diminuée à la fin de l'évolution des tuberculoses à marche chronique.

2. — La thyroïdectomie diminue habituellement la résistance des lapins vis-à-vis de la tuberculose expérimentale. Dans la mesure où on est en droit de conclure de l'expérimentation à la clinique, la réaction thyroïdienne des tuberculeux paraît donc constituer un processus salutaire.

Vu le Doyen, *Vu le Président,*

ROGER. BEZANÇON.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

APPELL.

BIBLIOGRAPHIE

(1) Breton. — De la tachycarde chez les tuberculeux pulmonaires. *Journal des Praticiens*, 16 déc. 1899.

(2) Lorand. — L'insuffisance thyroïdienne comme facteur de la tuberculose. *Congrès de la Tuberculose*, 1905, p. 291.

(3) Gilbert et Castaigne. — Infection thyroïdienne et goître exophtalmique. — *C. R. Soc. de Biolog., 1899, 3 juin.*

(4) Laignel-Lavastine et Bloch. — *Arch. gén. de méd.*, 1905.

(5) P. Lereboullet. — Thyroïdite aiguë et tuberculose. — *C. R. Soc. méd. Hôp. Paris, 1908, 11 déc.*

(6) F. Ramon et A. Bloch. — Tuberculose et goître exophtalmique. — *C. R. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1908, 4 déc.*

(7) Vianay. — La tuberculose chez les thyroïdiens. — *Lyon médical* 1908, 3 mai.

(8) Poncet et Leriche. — Tuberculose inflammatoire et corps thyroïde. — *C. R. Acad. Méd. 1909, 28 décembre.*

(9) Ch. Sabourin. — Le petit basedowisme des tuberculeux. — *Arch. gén. méd.*, 1914.

(10) Morin. — Tuberculose et corps thyroïde. — *Presse Méd.*, 1906, 29 septembre.

(11) Hufnagel. — Basedow in Anschluss an Tuberkulos. *Munschn. Médiz. Wochenschr*, 1908 et 1912.

(12) Brandenstein. — Bas. und Tub. — *Berlin Klin Wochenschr*, 1912, n° 39.

(13) Stanton. — The thyroïd in tuberculose. — *Annales of méd.*, 1905.

(14) Ledoux. — Goître exophtalmique et tuberculose. — *Thèse, Paris*, 1914.

(15) H. Roger et Garnier. — Glande thyroïde et tuberculose. — *C. R. Soc. Biol., 1898*, 30 juillet, et *Arch. Gén. méd.*, 1900, 8 avril.

(16) Coulaud. — Le corps thyroïde des tuberculeux. — *C. R. Soc. Méd. Hôp., 1920, 17 décembre.*

(17) H. Claude et Blanchetière. — Teneur en iode de la thyroïde dans ses rapports avec la constitution anatomique de la glande. — *Journ. de phys. et pathol. gén.*, 1910, p. 563.

(18) Roussy et Clunet. — Le corps thyroïde dans la maladie d. Bas. — *Bul. Soc. Neurol.*, 1913, 28 mai et 1914, 29 janvier.

(19) Wilson. — The pathology of the thyroïd gland. in goître exophtalmic. — *Am. Journ. Méd. Soc.*, 1913.

(20) G. Giraud. — Le corps thyroïde des tuberculeux. — *Thèse, Paris*, 1908.

(21) Henri Labbé, Vitry et Giraud. — Teneur en iode du corps thyroïde des tuberculeux. — *C. R. Soc. Biol., 1908, 31 octobre et 7 novembre.*

(22) Baumann. — Uber Thyroïodin. — *Münschr. Méd. Wochens.*, 1896.

— Ueber den Jogehalt der Schilddrüsse. Zeitschr für physiol. Chemie, 1896, p. 319.

(23) Oswald. — Ueber den Iodgehalt der Schilddrüsse. — *Zetschr. für physiol. Chemie*, 1897 et 1902.

(24) L. Gauthier. — Maladie de Basedow par injection d'iode. — Congrès de Médecine, 1907.

(25) Ed. Kendall. — The thyroïd hormones and the relation to the other ductless glands. — *Endocrinolagy, T. 2, 1918, avril-juin.*

The active constituent of the thyroïd. *Journ. amér. méd. Assoc.*, 1918, p. 871.

Isolation of the iodend compound wich occurs in the thyroïd. (*Endocrenology, T. 3, avril 1919*).

Voyez aussi (*Endocrenology, T. I, 1917, avril*).

(26) Louise Fassin. — Teneur du sérum des animaux en alexine dans les états thyroïdiens. — *C. R. Soc. Biol., 1907, et 16 mars, 20 avril 1909, 20 mars.*

(27) Carlson et Wœlfed. — On the internal secrétion of the thyroïd. — *Am. Journ. of physiol.*, 1914, p. 32.

(28) Marbé. — Teneur du sérum des animaux en opsonines dans les états thyroïdiens. — *C. R. Soc. Biol., 13 et 20 juin, 12 décembre ; 1909, 13 mars, 26 juin ; 1910, 10 juillet.*

(29) Lannqy et Lévy. — Résistance des poules ethyroïdées à l'infection par le spirochaeta gallinarum. — *C. R. Soc. Biol., 1913, p. 352 ; An. Inst. Pasteur*, 1914, t. 28.

(30) Fjelstad. — Réactions d'immunité chez les animaux éthyroïdes. — *Am. Journ. of phys.*, 1910, p. 72.

(31) Froin. — Réactions d'immunité après la thyroïdectomie. — *C. R. Soc. Biol., 1910, 30 juillet.*

(32) Garibaldi. — Thyroïde et immunité acquise. — *C. R. Soc. Biol., 1920, n° 1-10 janv.*

(33) Gley. — Physiologie, 4e édit. — *1919, Vol II, p. 653.*

(34) Reud Hunt. — Influence of thyroïde feeding upon poisining by acétonitril. — *Proc. Soc. exp. Biol. New-York*, 1905, 18 octobre.

(35) Perrin et Jeandelize. — Thyroïdectomie et résistance du lapin aux injections de chlorure mercurique. — *C. R. Soc. Biol., 1919, 14 décembre et 1910, 5 janv.*

(36) G. Roussy. — L'étude du métabolisme basal dans la maladie de Basedow. — *Paris Médical*, 1920, 2 octobre.

(37) Ch. Abadie. — L'iode dans le traitement de la tuberculose oculaire. — *Journ. de Méd. et de Chirurg.*, 1914.

(38) Dufour. — Iode et produits iodés dans le traitement de la tuberculose. — *C. R. Soc. Méd. Hôp., Paris, 1920, 14 mai.*

(39) E Gracomini. — Esperimenti di nutrizione di géniri di rana con organi e tessuiti iodati. — *Ac. Sciences istit., Bologne, 1918-1919.*

(40) W. Swingle. — Iodin as the active principe of the thyroïd gland. *Endocrinology, T. II, 1918, p. 283.* Iodin an the thyroïd, The spécific action of iodin in accélérétíng amphien métamorphoses. — *Journ. of génér. physiosol.*, 1919, T. II, p. 161.

(41) Mac Kollmann. — Influence de la thyroïde sur les métamorphoses des Batraciens. — C. R. Soc. Biol., 1919, 26 juillet.

(42) J. S. Huxley. — Métamorphosis of oxolotl caused hy thyroïd feeding. — *The nature*, 1920, p. 435.

(43) E. Ulenhuth. — Relations betwenn thyroïd gland, métamorphose, and growth. — *Journ. of. Gen. physiol.*, T I, 1915, p. 473.

(44) F. Besançon et I. de Jong. — Action de l'iode et des iodures sur le corps thyroïde du cobaye sain et tuberculeux. — *Revue de la tuberculose*, 1920, n° 1, p. 36.

(45) Morichau-Bauchant. — L'iode dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. D'après Boudraud in *Journ. de Méd. de Bordeaux.* — *Archives générales de province*, 1914.